

## 2012 年 292 例化学药品说明书样稿问题分析

萧惠来

国家食品药品监督管理局 药品审评中心, 北京 100038

**摘要:** 收集 2012 年审核的注册报送的化学药品说明书样稿 292 例, 分析其中存在的不符合我国法规要求的问题, 对问题较多的医学项目逐项详细列举其存在的主要问题和具体品种。结果发现样稿普遍存在问题, 很难找到一份完全符合法规要求的样稿, 问题较多的医学项目包括警示语、药理毒理、用法用量、不良反应、药代动力学、注意事项和药物过量等。这种现状应引起说明书撰写者足够重视。注意提高药品说明书质量, 保证终端用户安全有效用药。

**关键词:** 化学药品; 药品说明书; 样稿; 问题; 分析

**中图分类号:** R97; R951 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674 - 5515(2013)05 - 0796 - 04

**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-5515.2013.05.037

## Problem analysis of 292 cases of chemical drug labeling drafts in 2012

XIAO Hui-lai

Center for Drug Evaluation, China Food and Drug Administration, Beijing 100038, China

**Abstract:** This paper collected 292 cases of chemical drug labeling drafts submitted for the registration and audited in 2012, and analyzed the problems thereof not meeting the requirements of laws and regulations of China. There are problems universally in the drug labeling drafts and it is very difficult to find one to conform to the laws and regulations request completely. More problems of medicinal sections include warning, pharmacology and toxicology, dosage and administration, adverse reactions, pharmacokinetics, and overdose. This situation should arouse the enough attention of drafters for drug labeling. Pay attention to improve the specification of drug labeling and to ensure the safe and effective medication of the end users.

**Key words:** chemical drugs; drug labeling; problem; analysis

药品说明书是指导临床合理用药的重要依据, 有法律效力。本研究收集 2012 年国家食品药品监督管理局药品审评中心 (CDE) 核审的注册报送的化学药品说明书样稿 292 例, 查找不符合我国有关法规规定的问题。结果发现样稿普遍存在问题, 很难找到一份完全符合法规要求的样稿。这种现状应引起说明书撰写者足够重视, 注意提高药品说明书样稿质量, 确保安全有效用药。

收集的 292 例说明书样稿涉及临床不同用途的国产、进口化学药品, 其数量约占 CDE2012 年最终校核化学药品说明书品种的一半, 暴露的问题具有代表性。主要根据我国有关法规, 特别是“化学药品和治疗用生物制品说明书规范细则”<sup>[1]</sup>考量说明书项目的内容和形式, 凡有不符合规定的项目, 不

论数量多少都列为问题品种。以规定的说明书所有项目为统计依据, 有问题的品种共 283 例, 占总例数 (292 例) 的 96%, 而无问题品种仅有 11 例, 占总例数的 4%。一份说明书问题项目最多高达 12 项, 占总共 24 项的 48%。如果以说明书 14 个医学项目为统计依据, 有问题的品种共 274 例, 占总例数的 94%, 而无问题品种仅有 18 例, 占总例数的 6%。一份说明医学问题项目最多高达 10 项, 占总共 14 项的 71%。

292 例说明书样稿中各医学问题项目 (即内容或形式不符合我国法规要求的项目) 占总例数的百分率见表 1。虽然警示语问题项目占总例数的百分率不是最高, 但占应设警示语项目总数的百分率远高于 50%, 因此列于首位。

收稿日期: 2013-06-24

作者简介: 萧惠来 (1939—), 男, 教授, 主要从事药品审评工作。Tel: (010)68585566-586 E-mail: penglai8051@yahoo.com.cn

### 1 药品说明书样稿中医学项目存在的问题

下面分别说明表1中前7项药品说明书项目撰写的主要要求和上述292例样稿实质内容存在的主要问题，并列举其药品名称。

表1 292例说明书样稿中各医学问题项目占总例数的比例  
Table 1 Percentage of medicinal sections in 292 cases of drug labeling drafts

编号	说明书项目	问题例数	比例/%
1	警示语	36	12
2	药理毒理	162	55
3	用法用量	142	49
4	不良反应	120	41
5	药代动力学	110	38
6	注意事项	99	34
7	药物过量	72	25
8	药物相互作用	47	16
9	适应症	37	13
10	临床试验	25	9
11	禁忌	24	8
12	孕妇及哺乳期妇女用药	15	5
13	儿童用药	15	5
14	老年用药	9	5

#### 1.1 警示语

“化学药品和治疗用生物制品说明书规范细则”<sup>[1]</sup>规定，警示语是指对药品严重不良反应及其潜在的安全性问题的警告，还可以包括药品禁忌、注意事项及剂量过量等需提示用药人群特别注意的事项。有该方面内容的，应当在说明书标题下以醒目的黑体字注明。

警示语缺失是警示语项最多见的问题。出现这种问题的品种有巴洛沙星胶囊、伊曲康唑胶囊、注射用盐酸表柔比星、多西他赛注射液、盐酸伊立替康注射液、替尼泊昔注射液、注射用奥沙利铂、氯沙坦钾片、氯沙坦钾氢氯噻嗪片、阿利沙坦酯片、他克莫司软膏、阿哌沙班片、硫酸氢氯吡格雷片、复方枸橼酸铋钾胶囊、盐酸二甲双胍肠溶片、雌二醇屈螺酮片、丙戊酸钠缓释片、盐酸氯米帕明片、丁丙诺菲透皮贴剂、芬太尼透皮贴剂、硫酸羟氯喹片、碘普罗胺注射液。其中包括进口药、在华外国独资公司或中外合资公司的产品。更有甚者同一外国公司同一品种在美国的说明书有警示语（甚至多年前就有警示语），而到中国则被删除。

警示语其他问题的表现包括说明书正文没有更详细的内容与之对应，如培哌普利吡达帕胺片和盐酸多柔比星脂质体注射液；警示语有重要内容遗漏，如西罗莫司片；警示语没有用黑体字，如枸橼酸芬太尼注射液；警示语没有设标题，如草酸艾司西酞普兰片。

#### 1.2 药理毒理

说明书药理毒理项应包括药理作用和毒理研究两部分，药理作用为临床药理中药物对人体作用的有关信息。毒理研究所涉及的内容是指与临床应用相关，有助于判断药物临床安全性的非临床毒理研究结果<sup>[1]</sup>。

抗菌药的抗菌谱应分为体外试验和临床都证实的敏感菌，以及只是体外试验敏感而临床没有得到证实的敏感菌两类<sup>[2-3]</sup>。但有的抗菌谱只提供体外敏感菌而没有提供更重要的体外和临床都证实的敏感菌，如注射用头孢硫脒和注射用亚胺培南西司他丁钠；有的没有区分为上述两类，如注射用氨曲南和注射用哌拉西林钠他唑巴坦钠。抗菌药说明书应提供敏感性试验资料，包括试验方法、敏感性试验结果解释标准和质量控制<sup>[2-3]</sup>。但目前多没有提供完整的敏感性试验资料。有的只是零星提供个别菌种的抑菌浓度，无法确定其可靠性，没有参考价值。很多抗菌药没有提供毒理学资料，如注射用头孢西丁钠、注射用亚胺培南西司他丁钠、注射用氨曲南和阿莫西林舒巴坦匹酯片；有的毒理学资料缺项，最常见的是缺少致癌性和遗传毒性资料，如注射用头孢硫脒和注射用替考拉宁。

抗肿瘤药没有提供临床药效学资料，如注射用地西他滨、注射用硼替佐米和伊班膦酸钠注射液。用于其他系统的药物也有类似情况，这是目前普遍存在的问题，应引起重视。毒理学资料缺失，如注射用盐酸表柔比星、替尼泊昔注射液后和达沙替尼片；或致癌性资料不实，如阿那曲唑片、来曲唑片和苹果酸舒尼替尼胶囊。

心血管系统药物没有提供临床药效学资料，如盐酸决奈达隆片、厄贝沙坦片、吡达帕胺片、匹伐他汀钙片和西洛他唑片；有多个适应症而没有提供各个适应症的药理学依据，仅提供部分适应症的药理学依据，如单硝酸异山梨酯氯化钠注射液、酒石酸美托洛尔片、厄贝沙坦片和硝苯地平缓释片。

抗溃疡病药声称临床可用于清除幽门螺旋杆菌，而没有提供幽门螺旋杆菌敏感性试验资料，如

埃索美拉唑镁肠溶片和复方枸橼酸铋钾胶囊。

平喘药没有提供临床药效学资料,如马来酸茛达特罗吸入粉雾剂、布地奈德气雾剂和环索奈德气雾剂。

抗震颤麻痹药没有阐明或没有完全阐明复方或合用的药理学依据,如盐酸罗匹尼罗片和恩他卡朋双多巴片。

### 1.3 用法用量

说明书用法用量项应当包括用法和用量两部分。应当详细列出该药品的用药方法,准确列出用药的剂量、用药次数,并应当特别注意与规格的关系<sup>[1]</sup>。

用法用量有新进展,而说明书没有及时补充,涉及的品种有硫酸氢氯吡格雷片、奥利司他胶囊、沙格列汀片、尼洛替尼胶囊、辛伐他汀片和盐酸度洛西汀肠溶片。

用法用量超出适应症项用药人群范围的,如注射用盐酸头孢吡肟和盐酸托莫西汀胶囊;用法用量没有覆盖所有适应症,即有的适应症没有提供用药方法,如维 A 酸乳膏、酒石酸美托洛尔片和复方聚乙二醇电解质散;没有针对各适应症分别说明用法用量,如丙酸倍氯米松气雾剂和丙酸倍氯米松气雾剂。

用法用量与规格不相适应,如成人用较大规格的口服制剂,却要求分割为很小剂量给儿童用,而不是使用专供儿童用的规格,如拉莫三嗪分散片和多潘立酮片;用法用量与剂型不相适应,要求注射剂型用于口服,如氟康唑注射液和注射用替考拉宁。

用法用量描述不清楚,甚至有误,如没有明确区分每次剂量和每日剂量,3 g (12 粒)误作 3 g (6 粒)。

### 1.4 不良反应

说明书不良反应项应当实事求是地详细列出该药品不良反应,并按不良反应的严重程度、发生的频率或症状的系统性列出<sup>[1]</sup>。

不良反应描述不具体、不利于识别,涉及的品种有注射用氨曲南、精蛋白重组人胰岛素混合注射液、门冬胰岛素 30 注射液和中长链脂肪乳注射液 (C8~24)。中长链脂肪乳注射液 (C8~24) 样稿不良反应项仅提及可引起脂肪超载综合征,而没有描述该综合征的具体表现。

不良反应内容有遗漏,特别是重要不良反应,涉及的品种有兰索拉唑肠溶胶囊、巴洛沙星胶囊、兰索拉唑肠溶胶囊、注射用奥沙利铂和赖脯胰岛素注射液。

### 1.5 药代动力学

说明书药代动力学项应当包括药物在体内吸

收、分布、代谢和排泄的全过程及其主要的药代动力学参数,以及特殊人群的药代动力学参数或特征。应以人体临床试验结果为主<sup>[1]</sup>。应给开处方者提供重要而有用的资料,避免主观用语。

资料欠详细,如注射用亚胺培南西司他丁钠和注射用氨曲南。如注射用氨曲南,美国食品药品监督管理局 (FDA) 公布的说明书中药代动力学资料包括不同剂量和给药途径的浓度-时间关系、浓度-抗菌效应关系、半衰期 (正常受试者、老年患者)、血清清除率、肾清除率、稳态表观分布容积、尿液的排泄、血清蛋白结合率、体液和组织浓度、药物相互作用对本品血清浓度的影响等资料<sup>[4]</sup>。而样稿较此内容少得多。

资料缺项,如注射用甲磺酸齐拉西酮没有提供代谢和清除资料。

没有提供具体组织浓度,如头孢地尼分散片和阿莫西林胶囊,只是用含义模糊的词语描述。

### 1.6 注意事项

说明书注意事项应列出使用时必须注意的问题,包括需要慎用的情况,如肝、肾功能的问题,影响药物疗效的因素,如食物、烟、酒,用药过程中需观察的情况,如过敏反应,定期检查血象、肝、肾功能,以及用药对于临床检验的影响等<sup>[1]</sup>。该项应对严重药品不良反应、潜在的危险以及由此引起的应用限制进行说明,并注明发生严重药品不良反应时应采取的措施。如果有证据表明某种严重的危险与应用某药有关,应及时修订说明书,并将该危险订入该项,不需要其因果关系得到证明。该项还包括一般注意事项、患者须知、实验室检查、药物对实验室检验的干扰等。

没有及时增加新内容,涉及的品种有硫酸阿扎那韦胶囊、阿德福韦酯片、索拉非尼片、辛伐他汀片、奥利司他胶囊、盐酸西格列汀片、沙格列汀片、左乙拉西坦口服溶液、拉莫三嗪分散片和盐酸度洛西汀肠溶片。如 FDA 公布的说明书需增加新内容,索拉非尼联合紫杉醇和卡铂用于鳞状细胞肺癌导致死亡率增加,禁用于鳞状细胞肺癌,不推荐索拉非尼与吉西他滨和顺铂联合用于鳞状细胞肺癌<sup>[5]</sup>,而中文说明书样稿没有相应增加。

重要内容缺失,涉及的品种有盐酸莫西沙星注射液、尼洛替尼胶囊、甲磺酸多沙唑啉、氯沙坦钾片、匹伐他汀钙片、硫酸氢氯吡格雷片、兰索拉唑肠溶胶囊、埃索美拉唑镁肠溶片、丁丙诺菲透皮贴

剂、丙戊酸钠缓释片、酒石酸唑吡坦口腔崩解片和赖脯胰岛素注射液。如酒石酸唑吡坦口腔崩解片遗漏有关严重过敏和过敏样反应以及异常思维和行为改变的内容,而FDA公布的说明书有这些内容<sup>[6]</sup>。

遗漏严重不良反应,如达沙替尼片和硫酸羟氯喹片。达沙替尼片可致胃肠道出血包括死亡,而样稿中将“死亡”遗漏。

### 1.7 药物过量

说明书药物过量项应详细列出过量应用该药品可能发生的毒性反应、剂量及处理方法。未进行该项实验且无可靠参考文献的,应当在该项下予以说明<sup>[1]</sup>。应尽量依据人体研究数据。如果没有可利用的人体数据,可采用适宜的动物和体外试验数据。应描述急性药物过量的症状、体征和实验室阳性发现;与药物过量症状有关的单药剂量或可能致命的单药剂量;药物是否能经透析或其他血液净化方法清除;推荐在药物过量时采用一般治疗措施和支持重要器官功能的特殊措施。

没有提供毒性反应资料,涉及的品种有注射用亚胺培南西司他丁钠、伏立康唑干混悬剂、注射用奥沙利铂、辛伐他汀片、硫酸氢氯吡格雷片、左卡尼汀口服溶液、阿仑磷酸钠片。

没有提供中毒剂量,涉及的品种有多西他赛注射液、注射用地西他滨、单硝酸异山梨酯氯化钠注射液、卡马西平片、尼莫地平片、氢溴酸西酞普兰片、丁丙诺菲透皮贴剂、比卡鲁胺片。

没有提供中毒剂量和毒性反应,涉及的品种有注射用盐酸头孢吡肟、阿莫西林舒巴坦匹酯片、来曲唑片、芬太尼透皮贴剂、吗替麦考酚酯分散片、中长链脂肪乳注射液(C8~24)。

没有提供透析救治效果资料,涉及的品种有马来酸茚达特罗吸入粉雾剂、辛伐他汀片、阿仑磷酸钠片、丁丙诺菲透皮贴剂、尼莫地平片、氢溴酸西酞普兰片、替尼泊苷注射液。

没有提供救治措施资料,如注射用盐酸表柔比星。没有提供中毒剂量和救治措施或措施不详,如盐酸氯米帕明片和硝苯地平缓释片。

药物过量描述不实,如阿莫西林胶囊、尼洛替尼胶囊和曲伏前列腺素滴眼液。描述太简单,涉及的品种有注射用唑来膦酸浓溶液、拉莫三嗪分散片、

草酸艾司西酞普兰片、盐酸美金刚片。

### 2 结语

目前说明书样稿不符合法规要求和科学性的问题几乎涉及说明书所有科学项目。实质内容问题主要表现为重要内容缺失、遗漏、不完整,甚至不真实;重要内容描述不清楚、不具体或不详细;没有及时反映新发现和新认识。

为提高说明书样稿质量,建议说明书起草者认真学习我国有关药品说明书法规并遵照执行,不得为商业利益而隐瞒重要安全性和用药限制的信息,危害患者利益;起草说明书时查阅并参考FDA和欧盟药品局最新修订的相同品种说明书,应特别注意其新增补的内容;追踪国内外文献,注意与品种有关的公认的新发现和新认识。

### 参考文献

- [1] 国家食品药品监督管理局. 化学药品和治疗用生物制品说明书规范细则 [EB/OL]. (2006-05-10). <http://www.sfda.gov.cn/WS01/CL0055/10528.html>.
- [2] FDA. Guidance for industry microbiological data for systemic antibacterial drug products — Development, analysis, and presentation (draft) [EB/OL]. (2009-09-17). <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM182288.pdf>.
- [3] FDA. Guidance for industry developing antimicrobial drugs — General considerations for clinical trials (draft) [EB/OL]. (1998-07-22). <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM070983.pdf>.
- [4] Bristol-Myers Squibb Company. The prescribing information for AZACTAM® (aztreonam for injection, USP) [EB/OL]. (2008-01-22). [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2008/050580s040,050632s013lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2008/050580s040,050632s013lbl.pdf).
- [5] Bayer hlthcare Company. The prescribing information for Nexavar (sorafenib) tablets [EB/OL]. (2011-10-14). [http://118.26.57.14:81/1Q2W3E4R5T6Y7U8I9O0P1Z2X3C4V5B/www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2011/021923s012lbl.pdf](http://118.26.57.14:81/1Q2W3E4R5T6Y7U8I9O0P1Z2X3C4V5B/www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/021923s012lbl.pdf).
- [6] Sanofi Aventis US Company. The prescribing information for Ambien® (zolpidem tartrate) tablets [EB/OL]. (2010-04-14). [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2010/019908s029lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/019908s029lbl.pdf).